

DIE VERWERTUNG VON FRUCTOSE
BEI INTENSIVTHERAPIEPATIENTEN
UNTER DER DOSIERUNG VON
0.5 g/kg K. - Gew./Std.

Gisela Lewanzik

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554420_0114

Aus dem Institut für Anaesthesiologie der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Die Verwertung von Fructose bei Intensivtherapie-
patienten unter der Dosierung von 0,5 g/kg K.-Gew./Std.

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Gisela Lewanzik
aus Erlangen

Mainz 1974

Fachbereichsdekan : Professor Dr. R.Wolf

Referent : Professor Dr. M.Halmágyi

Korreferent : Professor Dr. K.H.Bässler

Tag der mündlichen Prüfung : 29. 1. 1975



1.0. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Im Rahmen der intravenösen Ernährung werden quantitativ und qualitativ die gleichen Stoffe - Wasser, Elektrolyte, eiweiß- und calorien spendende Substanzen und Vitamine - zugeführt, die bei vollwertiger oraler Ernährung vom Darm her in die Blutbahn aufgenommen werden. Somit kann der Grundbedarf ausreichend gedeckt und eventuell vorhandene Mangelzustände des Organismus durch entsprechende Dosierung ausgeglichen werden.

Diese Ergebnisse haben bei der Behandlung von Intensivtherapiepatienten, die einem hohen Energiemangelzustand unterliegen, besondere Bedeutung gewonnen.

Zu den eiweiß- und calorien spendenden Substanzen gehören die Zucker, Zuckeralkohole, Äthanol, Fette und Aminosäuren.

Die charakteristischen pathophysiologischen Vorgänge, denen traumatisierte Patienten zwangsläufig unterliegen, haben einen wesentlichen Einfluß auf die Dosierung und auf die Auswahl der einzelnen Substanzen.

Hätte man es bei der parenteralen Ernährung mit gesunden Menschen zu tun, so stünde die Wahl der Kohlenhydrate gar nicht zur Diskussion. Glucose wird vom Gehirn als Substrat

benötigt, verhindert den übermäßigen Natrium- und Wasserverlust und fördert die Insulinsekretion und damit die anabolen Prozesse.

Bei Schwerstkranken und frisch operierten Patienten liegt jedoch eine recht unterschiedliche Situation vor. Es treten Glucoseverwertungsstörungen auf. Adrenalin wird vermehrt ausgeschüttet und verursacht damit eine Hyperglykämie. Katecholamine hemmen die Insulinsekretion und bewirken somit eine diabetogene Stoffwechsellage.

Die alleinige Infusion von Glucose als Kohlenhydrat ist in diesem Zustand nicht zu vertreten, da bei einer Vielzahl von traumatisierten Patienten eine starke Glucoseverwertungsstörung vorliegt.

Fructose, die primär insulinunabhängig verwertet wird, hat sich dagegen therapeutisch bei Schwerstkranken gut bewährt.

Fructose wird überwiegend in der Leber verwertet. Die schematische Darstellung des Fructosestoffwechselweges ist in Abbildung I wiedergegeben.

Die Aufnahme der Fructose durch die Leber erfolgt vollständig insulinunabhängig, ebenso die Aufnahme ins Fettgewebe.

Die schnelle Metabolisierung der Fructose führt zu einer ausreichenden Produktion von ATP und damit zu einer schnellen Phosphorylierung der Glucose, d.h. die postoperative Verwertungsstörung der Glucose und die Hyperglykämie werden teilweise kompensiert (1).

Durch die antiketogene Wirkung und die schnelle Metabolisierung der Fructose ist eine größere Tagesdosierung möglich als bei der Glucose.

Zöllner (32) führte Versuche über die Verwertung und die renale Ausscheidung von Fructose während langdauernder intravenöser Zufuhr durch. Die untersuchten Personen waren stoffwechselgesunde Patienten. Bei einer Zufuhr von 0,5 g/ kg/ Std. Fructose wurden durchschnittlich 90,1 % der zugeführten Menge verwertet.

In dieser Arbeit wird die Fructoseverwertung während langdauernder intravenöser Zufuhr (150 min.) in der posttraumatischen Phase bei relaxierten, beatmeten Intensivtherapiepatienten untersucht.

Folgende Einzelfragen sollen beantwortet werden :

a) Wie groß ist die Verwertung von Fructose bei traumatisierten, beatmeten, relaxierten Intensivtherapiepatienten unter einer Belastung von 0,5 g/ kg/ Std. Fructose.

b) Wie groß ist der Verteilungsraum für Fructose.

2.0. VERSUCHSBEDINGUNGEN

2.1. Untersuchungsgut

Untersuchungsgut waren zehn Intensivtherapiepatienten. Art der Erkrankung, Gewicht, Geschlecht und Alter der Patienten sind in der Tabelle I zusammengestellt. Akute Stoffwechselkrankheiten wie Diabetes mellitus oder Niereninsuffizienz lagen nicht vor. Alle Patienten waren traumatisiert, wurden künstlich beatmet und parenteral über einen Cava - Katheter ernährt.

2.2. Untersuchungsbedingungen

Die Versuche sollten nach der Methode von Strack und Müller (25) durchgeführt werden, d.h. daß die Fructoseverwertung unter steady - state Bedingungen ermittelt werden sollte.

Um eine Übersicht zu verschaffen, wann bei der anzuwendenden Dosierung von 0,5 g/ kg/ Std. der Gleichgewichtszustand erreicht wird, haben wir Vorversuche gemacht.

Die Ergebnisse der Vorversuche zeigten, daß bei einer vorgegebenen Dosierung von 0,5 g/ kg/ Std. Fructose das steady-state Stadium nach 120 min. erreicht war. So wurde für die Hauptversuche eine Infusionszeit von 150 min. gewählt.

Nach Absetzen der Infusion wurde der Abfall der tatsäch-

lichen Fructosekonzentration entsprechend der oben angegebenen steady - state Methode verfolgt. Damit konnten bei diesem Versuch folgende Phasen untersucht werden :
Infusionsphase und Eliminationsphase.

Die konstante Infusionsgeschwindigkeit wurde mit Hilfe eines Infusionsgerätes (Infusomat) sichergestellt. Zufuhrweg war bei allen Patienten der Vena - Cava Katheter.

Die erforderlichen Blutentnahmen erfolgten dagegen durch eine Braunüle aus einer peripheren Vene ohne Stau.

2.3. Versuchsablauf

Vor Infusionsbeginn der 40 %igen Fructoselösung, die über eine Zeitdauer von 150 Minuten infundiert wurde, mußte eine sechsstündige Nüchternzeit vorausgehen. Die Infusionsgeschwindigkeit betrug 0,5 g/ kg Körpergewicht / Stunde.

Während der fünfstündigen Versuchsdauer wurden der peripher angelegten Braunüle, die für den gesamten Zeitraum in der Vene verblieb, Blutproben entnommen.

Die Blutentnahmen in der 150 Minuten dauernden Infusionsphase erfolgten im Zeitraum von 0 - 120 Minuten stündlich und im Zeitraum von 120 - 150 Minuten viertelstündlich. In der Eliminationsphase, die ebenfalls 150 Minuten dauerte, erfolgten die Blutentnahmen viertelstündlich.

Die Proben dienten der Fructosekonzentrationsbestimmung im Blut.

Um die Fructosekonzentration im Urin zu bestimmen, wurden zu den Zeitpunkten 60, 120, 150, 180, 240 und 300 Minuten nach Infusionsbeginn Harnproben durch einen Dauerkatheter entnommen. Vor Beginn der Versuche wurde die Harnblase entleert.

Diese Proben dienten der Messung der ausgeschiedenen Urinmenge und der Berechnung der Fructosekonzentration im Urin.

2.4. Untersuchungsgrößen- und Methoden

Folgende Untersuchungsgrößen wurden ermittelt :

- a) Gewicht der Patienten
- b) Glucose- und Fructosekonzentration im Blut
- c) Glucose- und Fructosekonzentration im Urin
- d) Urinmenge
- e) Blutvolumen
- f) Haematokrit

Das Gewicht der Patienten wurde mit Hilfe der Bettwaage nach Castringius, die eine Meßgenauigkeit von 10 g ermöglicht, gemessen.

Die Bestimmung der Glucose- und Fructosekonzentration im Blut nahmen wir nach der enzymatischen Methode von Schmidt vor.

Die Bestimmung der Glucose- und Fructosekonzentration im Urin erfolgte ebenfalls nach der enzymatischen Methode von Schmidt.

Die Urinproben wurden mittels eines Blasenkatheters entnommen und mit einem Meßzylinder gemessen.

Das zirkulierende Blutvolumen wurde mit Serumalbumin, dem Jod^{131} angelagert war, mit Hilfe des halbautomatischen Blutvolumengerätes Volumetron gemessen.

Der Haematokritwert wurde mit der ECCO - Zentrifuge bei einer Umdrehungszahl von 13 000 U / min. gemessen.

2.5. Probengewinnung- und Behandlung

Die entnommenen Blutproben, die mit Liquemin versetzt waren, wurden nach der Entnahme enteiweißt, zentrifugiert, das Plasma abpipettiert und anschließend untersucht.

Die Urinproben wurden mit Aqua dest. verdünnt und bis zur Messung im Kühlschrank bei ca. $+4^{\circ}$ aufbewahrt.

Die photometrischen Messungen wurden mit dem Eppendorf Photometer durchgeführt.

Die Nachweismethoden waren folgende :

1) Enzymatische Methode zur Bestimmung der Glucose und Fructose im Blutplasma und im Urin.

2) Volumetronmethode mit radioaktivem (J^{131}) markiertem Humanalbumin zur Blutvolumenbestimmung.

Die enzymatischen Bestimmungen der Glucose und der Fructose beruhen darauf, daß sie durch Hexokinase (HK) katalysiert und mit Adenosin-tri-Phosphat (ATP) zu Glucose-6-Phosphat (G-6-P) und zu Fructose-6-Phosphat (F-6-P) phosphoryliert werden.

Durch das Enzym Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G-6-PDH) wird G-6-P von Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat (NADP) zu 6-Phosphogluconat (6-PG) oxydiert und es entsteht reduziertes Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat (NADPH).

Die NADPH - Menge ist äquivalent der Menge an G-6-P beziehungsweise der Glucose. NADPH ist auf Grund seiner Absorptionsbande bei 366 nm. photometrisch zu bestimmen. Nach Ablauf dieser Reaktion wird F-6-P durch Phosphoglucose-Isomerase (PGI) in G-6-P überführt. G-6-P reagiert wiederum mit NADP unter Bildung von 6-PG, das wiederum gemessen werden kann.

Blutaufbereitung :

Die proteinhaltige Blutprobe wird im Verhältnis 1 : 1 mit Perchlorsäure enteiweißt, gemischt und zentrifugiert. Der klare Überstand wird abpipettiert und mit Aqua dest. im Verhältnis 1 : 2 verdünnt.

Cüvettenansatz : 3,4 ml.

3,00 ml Pufferlösung (11,2 TRA g ; 1,3 Na₂CO₃ g ;

0,2 MgSO₄ g mit 200 ml Aqua dest. gelöst).

0,1 ml NADP - Lösung

0,1 ml ATP - Lösung

0,2 ml Probe

Der Cuvettenansatz wird vorsichtig durchgemischt und danach die Extinktion E_1 abgelesen. Nun werden mit einer Mikropipette

0,02 ml HK/G-6-PDH

dazugegeben und vermischt. Nach ca. 10 Minuten tritt der Stillstand der Reaktion ein, die Extinktion E_2 wird abgelesen. Jetzt wird mit der Mikropipette

0,02 ml PGI

zugegeben, gemischt und der Stillstand der Reaktion abgewartet, der wieder nach ca. 10 Minuten eintritt, die Extinktion E_3 wird abgelesen.

Daraus folgt :

$$E_2 - E_1 = DE_{\text{Glucose}}$$

$$E_3 - E_2 = DE_{\text{Fructose}}$$

Urinaufbereitung :

Urin wird im Verhältnis 1 : 50 verdünnt und dann ohne weitere Behandlung enzymatisch gemessen. Der Cuvettenansatz entspricht dem des Blutplasmas.

2.6. Statistische Berechnungen

Berechnet wurden die Mittelwerte ($\bar{X}$) der verschiedenen Parameter, sowie die Standardabweichungen (s).

Die Berechnungen erfolgten nach folgenden Formeln :

$$\bar{X} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n X_i$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n - 1}}$$

3.0. ERGEBNISSE

3.1. Fructoseplasmakonzentration

In der Infusionsphase hatte sich nach 120 Minuten bereits ein Eliminationsgleichgewicht eingestellt, bei einer Zufuhr rate von 0,5 g/ kg/ Std. einer 40 %igen Fructoselösung. Von diesem Zeitpunkt ab waren die Schwankungen des Fructosespiegels im Blutplasma nur noch minimal.

Aus den Meßwerten bei 120, 135 und 150 Minuten wird der durchschnittliche steady - state Wert, der bei 31,5 mg% liegt, berechnet. In Tabelle 2 sind die Einzel- und Mittelwertkonzentrationen aller zehn Patienten in der Gleichgewichtsphase dargestellt.

Nach Beendigung der Infusion kam es zuerst zu einem raschen Abfall des Fructoseplasmaspiegels, der dann nach 15 - 30 Minuten langsamer abfiel und nach ca. 240 Minuten seinen Ausgangswert erreicht hatte. In Abbildung 2 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen während der gesamten Versuchsdauer dargestellt.

Da die Elimination nur angenähert exponentiell verläuft - trotz der guten linearen Korrelation zwischen Fructoseumsatz und Blutspiegel - ist es nicht möglich, die Fructoseelimination im halblogarithmischen Maßstab als Gerade darzustellen (25).

Die Ursache dafür, daß sich die Elimination durch eine Exponentialfunktion nicht genau beschreiben läßt, liegt im Rückstrom der Fructose in das Blut, der einsetzt, wenn die Substanz vorwiegend in der Leber umgesetzt und nur in geringem Ausmaß in den peripheren Geweben verwertet wird. Das Verhalten von dem Rückstrom zu der Eliminationsgeschwindigkeit ist ausschlaggebend für die Abweichung des Blutspiegels von der Exponentialfunktion.

3.2. Verteilungsraum für Fructose

Der Blutspiegel als Meßstelle ist repräsentativ für den gesamten Lösungsraum, da ein Eliminations - Infusionsgleichgewicht vorausgesetzt wird, d.h. der Konzentrationsausgleich vollzieht sich innerhalb einer kurzen Frist im gesamten Verteilungsraum.

Die Gesamtelimination eines Stoffes aus dem Plasma kann man als totale Clearance ausdrücken, das ist sowohl die renale als auch die Elimination durch alle verwerteten Organe (32).

Bei Dauerinfusionen, bei denen sich nach einer bestimmten Zeit ein konstanter Blutspiegel einstellt, ist die Einfuhrgeschwindigkeit der Ausfuhrgeschwindigkeit gleich. Die totale Clearance ergibt sich dann aus dem Quotienten Infusionsgeschwindigkeit geteilt durch Plasmaspiegel im Gleichgewicht. Als Durchschnittswert aller Versuche

betrug die totale Clearance 26,6 ml/ min x kg und die metabolische Clearance 24,1 ml/ min x kg. In Tabelle 4 sind die einzelnen Werte zusammengestellt.

Um die Umsatzgröße eindeutig zu messen, wird zunächst die Müller'sche Eliminationskonstante bestimmt. Diese Umsatzkonstante führt aber zu einer theoretischen Eliminationskurve, die wesentlich steiler verläuft als die gemessene Eliminationskurve. Die Eliminationskonstante, die durch die Beziehung totale Clearance zu dem unabhängig von der Infusion gemessenen Plasmavolumen pro kg Körpergewicht des Patienten, zeigt den prozentualen Abfall des Blutspiegels pro Minute. Der steile Abfall des Blutspiegels resultiert durch den primären Abbau und die Ausscheidung der Substanz aus dem Blutplasma.

Die zweite Phase des Eliminationsprozesses ergibt sich durch den Rückstrom der Substanz aus dem Gesamtlösungsraum beim fallenden Blutspiegel durch den Konzentrationsabfall von extravasal nach Abbruch der Infusion. Die hieraus resultierende langsam fallende Eliminationskurve umschreibt mit der theoretischen Eliminationskurve die Fläche, die man als tatsächliche Eliminationsfläche bezeichnet und die damit die Rückstrommenge darstellt. In Abbildung 3 ist der Verlauf der Eliminationskurven wiedergegeben.

Durch planimetrische Auswertung erhält man den Wert für den Rückstrom (23).

Unter der Voraussetzung, daß sich die Substanz mit der Plasmakonzentration im Lösungsraum ausbreitet, kann man den Verteilungsraum der Fructose im Körper berechnen, nachdem der Rückstrom aus dem Lösungsraum ermittelt wurde. Der so berechnete Wert stellt den extravasalen Lösungsraum dar. Der Gesamtlösungsraum wird gebildet aus der Summe von spezifischem Blutvolumen und extravasalem Lösungsraum. In Tabelle 7 sind die Einzelwerte des Verteilungsraumes der Fructose aus diesem Versuch zusammengestellt.

3.3. Renale Ausscheidung

Die Tabelle 3 zeigt die infundierte und die ausgeschiedene Menge der Fructose bei den einzelnen Patienten ohne Berücksichtigung des Körpergewichts. Da alle Patienten bei der letzten Urinentnahme keine oder nur in sehr geringem Maße Fructose ausschieden, wurden die Berechnungen auf die Ausscheidungsmenge der gesamten Versuchszeit bezogen.

Im Urin konnten insgesamt 9,05 % der infundierten Fructose nachgewiesen werden.

3.4. Fructoseumsatz

Infusionsphase :

Jede vom Körper retinierte Menge Fructose wird vom Körper umgesetzt. Um die umgesetzte Menge in der Infusionsphase zu berechnen, muß die spiegelbildende Menge am Ende der Infusionsphase bestimmt werden.

Die umgesetzte Menge in der Infusionsphase ergibt sich aus der gesamt infundierten Menge minus der spiegelbildenden Menge im gesamten Verteilungsraum am Ende der Infusion und der renal eliminierten Menge bis zum Ende der Infusion. Diese Werte sind in Tabelle 5 zusammengestellt. Der Mittelwert der umgesetzten Menge Fructose betrug 75,5 g, das entspricht 980 mg/ kg Körpergewicht.

Eliminationsphase :

Die in der Eliminationsphase verstoffwechselte Menge Fructose ergibt sich aus der spiegelbildenden Menge im gesamten Lösungsraum am Ende der Infusionsphase minus der in der Eliminationsphase ausgeschiedenen Menge Fructose. In Tabelle 5 sind diese Werte zusammengestellt. Die in der Eliminationsphase durchschnittlich umgesetzte Menge Fructose betrug 11,9 g, das entspricht 154 mg/ kg Körpergewicht.

4.O. DISKUSSION

Die enteralen Ernährungspausen, bedingt durch Operationen, Mißbildungen, Infektionen und Allergien des Intestinaltraktes, bereiten erfahrungsgemäß Schwierigkeiten bei einer ausreichenden Versorgung des Organismus mit Kalorien und Nährstoffen. Um einen zunehmenden Katabolismus (negative Stickstoffbilanz) und eine Dystrophie zu vermeiden, müssen bei längeren Ernährungspausen der parenteralen Ernährung Kohlenhydrate, Fette und Aminosäuren in einer, den calorischen Grundbedarf deckenden Menge zugeführt werden.

Glucose und Fructose können mit nur geringen Nebenwirkungen infundiert werden.

Werden dem Körper größere Mengen von Glucose und Fructose zugeführt, als dieser umzusetzen vermag, müssen die überschüssigen Anteile von der Niere isoton ausgeschieden werden, d.h. pro 5 g ausgeschiedener Glucose oder Fructose werden dem Körper 100 ml Wasser mit Elektrolyten entzogen. Hierdurch kann sich der Wasser- und Elektrolytbedarf beträchtlich erhöhen (9).

Um genaue Aussagen über die Verwertung der Fructose bei parenteraler Verabreichung zu geben, muß man Dauerinfusionen mit genau definierter Zufuhrgeschwindigkeit und Dosierung geben.

Die Verwertung ist wie folgt definiert : Differenz von Zufuhr und Ausscheidung, das ist die vom Körper retinierte Menge (31).

In Tabelle 6 sind die Verwertungsraten der Fructose aus unseren Versuchen zusammengestellt.

Zöllner (32) ermittelte bei einer Zufuhr von 1,5 g/ kg/ Std. eine deutliche Überhöhung des Plasmafructosespiegels, wogegen bei einer Zufuhr von 1 g/ kg/ Std. und einer Zufuhr von 0,5 g/ kg/ Std. ein entsprechend der Dosierung verlaufender Anstieg der Mittelwerte bei Infusionsende zu verzeichnen war.

Strack (25) führte ähnliche Versuche bei Kaninchen durch und fand ein lineares Verhältnis von Zufuhr, Plasmafructosespiegel und Verwertung bei einer Zufuhr von 0,25 - 0,5 g/ kg/ Std., aber bei einer Erhöhung der Zufuhr rate auf 0,75 g/ kg/ Std. kam es zu einer "Überhöhung des Plasmafructosespiegels". Diese "Insuffizienzgrenze" scheint aber nicht auf den Menschen übertragbar zu sein, wie Zöllner an Hand seiner Versuchsreihen nachwies.

Leuthardt (21) stellte bei Zufuhrraten von 1 - 1,5 g/ kg/ Std. unangenehme Nebenwirkungen wie Schmerzen hinter dem Brustbein und Übelkeit fest.

Bode (6) berichtet von ungünstigen Nebenwirkungen der Fructose bei überhöhter Dosierung. Er stellte einen dosisabhängigen Abfall des ATP - Gehaltes in der Leber fest und verzeichnete, wie auch Förster (14) eine erhöhte

Harnsäurekonzentration im Serum, deren Ursache vielleicht in einer vermehrten Bildung von Phosphoribosyl-pyrophosphat bei Fructosestoßinfusionen zu suchen ist. Dieser unspezifische Nebeneffekt muß bei gichtgefährdeten Patienten besonders beachtet werden (19).

Berg, Bickel und Matzkies (4) stellten fest, daß zur Deckung des Grundumsatzes mit Kohlenhydratcalorien innerhalb von 12 Stunden 0,5 g Kohlenhydrate pro kg Körpergewicht und Stunde zu infundieren sind. Sie führten Infusionen mit Zufuhraten von 0,25 , 0,5 und 0,75 g/ kg/ Std. durch und erreichten eine Verwertung von 94 % bei 0,75 g/ kg/ Std., von 96,9 % bei 0,5 g/ kg/ Std. und von 99,3 % bei 0,25 g/ kg/ Std.

Diese Werte decken sich annähernd mit den von uns ermittelten Ergebnissen. Bei einer Dosierung von 0,5 g/ kg/ Std. Fructose erzielten wir eine Verwertung von 90,9 %.

Wenzel (29) weist besonders auf die insulinunabhängige Verwertung der Fructose hin. Die Fructose wird über die Fructokinase-reaktion verwertet und umgeht so, dies ist besonders wichtig beim Diabetes mellitus, die insulinabhängige Glucokinase-reaktion. Die Verwertung der Fructose wird beim Diabetiker jedoch durch die Kapazität der Fructokinase limitiert (7).

Die Insulinresistenz bei Frischoperierten, Verunfallten und Schwerstkranken beschreiben Keller und Frosch (20).

Sie weisen darauf hin, daß als Streßfolgen große Mengen Katecholamine und Cortisol sezerniert werden, was eine Hemmung der Insulinsekretion zur Folge hat. In diesen Fällen ist die Verwertung der Glucose in Frage gestellt und man muß auf einen Ersatzzucker ausweichen. Hier hat sich die Fructose sehr gut bewährt, zumal sie auch vom Fettgewebe insulinunabhängig aufgenommen und metabolisiert wird und dann auch in Triglyzeridform gespeichert wird.

Auch Förster ⁽¹³⁾ registrierte unter den gleichen Bedingungen Glucoseverwertungsstörungen. Die Regulation der Glucohomöostase durch die Leber ist dann gestört und kann nur durch hohe Insulingaben kompensiert werden, die oft zu einem hypoglykämischen Schock führen ⁽¹⁰⁾ und schwere cerebrale Schäden zur Folge haben können. Diese Stoffwechselsituationen können durch Fructosegaben, da sie zu ca. 80 % in der Leber umgesetzt werden, umgangen werden, denn die Enzyme der Leber sind offensichtlich nicht Substrate von Steuervorgängen ⁽¹⁴⁾.

Während der Fructoseinfusion konnten wir einen Glucoseanstieg verzeichnen. Die Glucosekonzentration im Plasma stieg bis zum Infusionsende um 12,6 %, nach Infusionsende fiel die Glucosekonzentration im Plasma langsam wieder ab und erreichte nach 270 Minuten ihren Ausgangswert und fiel dann noch minimal weiter ab. In Abbildung 4 ist der genaue Verlauf verzeichnet.

Keller ⁽²⁰⁾ verzeichnete nach einer Fructosezufuhr von 0,5 g/ kg/ Std. einen Anstieg der Glucosekonzentration im Plasma um 14 %. Felber ⁽¹¹⁾ sieht hierin die Grundlage für die These der insulinunabhängigen Verwertung der Fructose.

In den Untersuchungen von Zöllner ⁽³¹⁾ lag der Anstieg der Glucosekonzentration im Plasma bei Fructoseinfusionen von 0,5 g/ kg/ Std. bei 5 - 10 %. Bei einer Zufuhr von 1,0 g/ kg/ Std. sank der Plasmaglucoosespiegel noch weiter ab, um 6,5 - 12 % und er erreichte den Nüchternwert nach Infusionsende noch nicht.

Der Plasmaglucoosespiegel sinkt also bei höherer Dosierung der Fructose immer weiter ab.

Strauss und Hiller ⁽²⁶⁾ bezeichnen das Absinken des Plasmaglucoosespiegels als "Mitnahmeeffekt", den sie damit erklären, daß die rasche Dissimilierung der Fructose in der Leber vermehrt ATP zur Phosphorylierung der Glucose bereitstellt.

Wallenfels ⁽²⁷⁾ nimmt eine Hemmung der Glycogenolyse durch die von der Fructose stammenden Glucosephosphate an.

Felber et al. ⁽¹¹⁾ diskutieren eine leichte Steigerung der Insulininkreation nach Fructosegaben.

Woods et al. ⁽³⁰⁾ weisen eine Anhäufung von F - L - P und einen Anstieg der IMP - Konzentration nach Fructosebelastung auf; IMP ist ein wirksamer Hemmstoff der Leberaldolase. Der Glucoseabfall läßt sich somit durch Hemmung

der Gluconeogenese auf der Stufe der Aldolase erklären. Förster ⁽¹³⁾ sieht in der Gluconeogenese der Zuckeraustauschstoffe eine positive Beeinflussung der sich sonst aus dem Eiweiß vollziehenden Gluconeogenese, d.h. es wird Eiweiß gespart. Dieser Eiweißspareffekt wirkt sich besonders günstig bei nierenkranken Diabetikern aus. Förster kam zu dem Ergebnis, daß von 600 mg rasch intravenös zugeführter Fructose etwa 200 mg als Glykogen gespeichert werden.

Cahill ⁽⁸⁾ wies nach, daß im Hunger bei kohlenhydratfreier Ernährung der obligatorische Glucosebedarf für Gehirn, Blutzellen und Markzonen der Nieren, der 110 - 130 g/ Tag beträgt, durch Gluconeogenese gedeckt wird.

Das Verhalten der Fructose im Intermediärstoffwechsel hat dazu geführt, Fructose auch in der Therapie von Lebererkrankungen zu verwenden. Dabei konnten Geser und Mehner ⁽¹⁷⁾ beobachten, daß auch die schwer geschädigte Leber noch in der Lage ist, Fructose zu verwerten, und zwar zu einem Zeitpunkt, zu dem Glucose nicht mehr ausreichend genutzt wird.

Die Verwertung der Fructose ist nicht abhängig von dem Gesundheitszustand der Patienten. In Untersuchungen von Bickel ⁽⁵⁾ wurde an den ersten drei Tagen nach gastrointestinalen Operationen die Verwertung von Fructose, Glucose und Xylit verglichen. Bei Fructose betrug die

Verlustrate 1 % bis maximal 10 % der zugeführten Menge. Bei der Verwertung der Glucose zeigten sich individuelle Schwankungen, besonders am ersten postoperativen Tag. Hier betrugen die Verluste 1 - 26 % der verabreichten Menge. In den weiteren Tagen besserte sich langsam die Verwertung und wurde der der Fructose ähnlich gut. Außerdem ergab sich, daß Xylit von traumatisierten und operierten Patienten besser verwertet wird als von Gesunden, im Gegensatz zu Glucose, die von Gesunden besser verwertet wird als Xylit ⁽³⁾. Diese Untersuchungen ergaben ferner, daß Fructose in der postoperativen Phase bilanzmäßig sowohl der Glucose als auch dem Xylit deutlich überlegen ist, denn es wurden im allgemeinen 85 - 98 % der zugeführten Fructose verstoffwechselt.

5.O. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegenden Untersuchungen wurden vorgenommen, um die Verwertung von intravenös verabreichter Fructose bei Intensivtherapiepatienten zu ermitteln.

Zehn Intensivtherapiepatienten wurde eine 40 %ige Fructoselösung infundiert. Wir wählten eine Infusionsgeschwindigkeit von 0,5 g/ kg Körpergewicht / Stunde. Unter Berücksichtigung der infundierten Menge wurde aus den gemessenen Blut- und Urinwerten das Verteilungsvolumen und die verstoffwechselte Menge errechnet.

- I Die Fructosekonzentration am Ende der Infusion ergab im Plasma einen Wert von 31,45 mg %.
- II Die totale Clearance betrug 26,6 ml/ min. x kg; die metabolische Clearance betrug 24,1 ml/ min. x kg.
- III Das Verteilungsvolumen der Fructose war mit 720 ml / kg Körpergewicht größer als der gesamte Wasserraum des Organismus. Man muß daher annehmen, daß es im Körper Räume mit unterschiedlicher Fructosekonzentration gibt.
- IV Im Urin wurden 8,74 g Fructose ausgeschieden, das sind 9,05 % der gesamt infundierten Fructose.

- V Die umgesetzte Menge der Fructose betrug in der Infusionsphase 980 mg/ kg, in der Eliminationsphase 158 mg/ kg.
- VI Die Verwertung der Fructose betrug 87,78 g, das sind 90,95 % der gesamt infundierten Fructose.

Die hier ermittelten Daten bringen darüber Klarheit, daß unter der von uns gewählten Dosierung von 0,5 g/ kg/ Std. bei traumatisierten Intensivtherapiepatienten eine gute Fructoseverwertung zu erwarten ist, die mit nur einer geringen Erhöhung des Blutglucosespiegels einhergeht. Somit ist es möglich, die Fructose im Rahmen der intravenösen Ernährung für die calorische Versorgung anzuwenden.

Weitere Untersuchungen müssen daher darüber Klarheit bringen, ob die gute Verwertungsrate mit minimalen Nebeneffekten auch bei länger dauernden Fructoseinfusionen in dieser Dosierung bestehen bleibt.

Jedenfalls bleibt die Frage offen, wie weit die Fructose bei Patienten unter hypoxämischen Bedingungen, wie diese bei Intensivtherapiepatienten vorhanden sein können, verwertet wird.

6.0. VERZEICHNIS DER TABELLEN UND ABBILDUNGEN

Tab. 1 :	Versuchspersonen	26
Tab. 2 :	Fructosekonzentration im Plasma in der steady-state Phase	27
Tab. 3 :	Fructoseausscheidung im Urin	28
Tab. 4 :	Totale und Metabolische Clearance	29
Tab. 5 :	Die umgesetzte Menge Fructose in mg / kg Körpergewicht	30
Tab. 6 :	Die umgesetzte Menge Fructose in g	31
Tab. 7 :	Die Größe des Verteilungsraumes für Fructose	32
Abb. 1 :	Schematische Darstellung des Fructose- Stoffwechsels	33
Abb. 2 :	Mittelwerte und Standardabweichungen des Fructoseplasmaspiegels	34
Abb. 3 :	Theoretischer- und tatsächlicher Abfall der Fructosekonzentration im Plasma nach Ende der Infusion	35
Abb. 4 :	Glucose- und Fructosekonzentration im Plasma	36

Tab. 1 Versuchspersonen

Nr.	Alter	Geschlecht	Gewicht	Erkrankung
19/7	72	weiblich	56 kg	Tetanus
3/8	74	männlich	82 kg	Rippenfraktur
22/8	37	männlich	90 kg	Contusio cere.
24/8	35	männlich	90 kg	Rippenfraktur
30/8	64	weiblich	84 kg	Tetanus
5/9	65	männlich	63 kg	Tetanus
5/10	26	männlich	74 kg	Contusio cere.
6/10	25	männlich	72 kg	Contusio cere.
10/11	24	männlich	72 kg	Contusio cere.
27/11	60	männlich	88 kg	Rippenfraktur

Tab. 2 Fructosekonzentration im Plasma in der steady-
state Phase

Nr.	135 min. nach Inf. Beginn (mg %)	150 min. nach Inf. Beginn (mg %)
19/7	30,0	30,0
3/8	29,2	29,2
22/8	42,7	45,4
24/8	23,5	18,6
30/8	36,6	36,6
5/9	39,5	39,5
5/10	28,0	28,0
6/10	28,1	25,4
10/11	28,1	28,1
27/11	33,7	33,7
- x	31,9	31,5
s	6,0	7,6

Tab. 3 Fructoseausscheidung im Urin

Nr.	Infundierte Menge in g	Ausgeschiedene Menge in g	Ausgesch. Menge in % der inf. M.
19/7	70,00	7,82	11,2
3/8	102,00	4,85	4,8
22/8	112,00	16,88	15,1
24/8	112,50	8,51	7,6
30/8	105,00	14,53	14,0
5/9	78,75	12,53	16,0
5/10	92,50	3,47	3,8
6/10	90,00	0,47	0,5
10/11	90,00	4,87	5,5
27/11	112,50	13,48	12,0
-			
X	96,52	8,74	9,0
s	14,82	5,41	5,3

Tab. 4 Totale und Metabolische Clearance

Nr.	Totale Clearance in ml / min x kg	Metabolische Clearance in ml / min x kg
19/7	27,8	24,3
3/8	28,5	27,1
22/8	19,5	16,1
24/8	26,5	24,3
30/8	22,8	19,5
5/9	28,2	22,9
5/10	29,6	28,4
6/10	29,6	29,4
10/11	29,6	27,9
27/11	24,7	21,3
- X	26,6	24,1
S	3,3	4,2

Tab. 5 Die umgesetzte Menge Fructose in mg / kg K.- Gew.

Nr.	Infusionsphase	Eliminationsphase	Ges. umges. M.
19/7	890	220	1110
3/8	990	190	1180
22/8	908	152	1060
24/8	1057	93	1150
30/8	952	128	1080
5/9	786	264	1050
5/10	1095	105	1200
6/10	1105	135	1240
10/11	1044	136	1180
27/11	973	147	1120
X	980	157	1137
s	100	52	63

Tab. 6 Die umgesetzte Menge Fructose in g

Nr.	Infundierte Menge	Umges. Menge	Umges. Menge in % der inf. Menge
19/7	70,00	62,18	89,0
3/8	102,00	97,15	95,0
22/8	112,00	95,12	85,0
24/8	112,50	103,99	92,0
30/8	105,00	90,47	86,0
5/9	78,75	66,22	84,0
5/10	92,50	89,03	96,5
6/10	90,00	89,53	99,5
10/11	90,00	85,13	94,5
27/11	112,50	99,02	88,0
X	96,52	87,78	90,9
s	14,82	13,63	5,3

Tab. 7 Die Größe des Verteilungsraumes für Fructose

Nr. Verteilungsraum
 in ml / kg K. - Gew.

19/7 770

3/8 980

22/8 533

24/8 552

30/8 518

5/9 945

5/10 805

6/10 815

10/11 646

27/11 637

x 720

s 167

Abb. 1 Schematische Darstellung des Fructose-Stoffwechsel

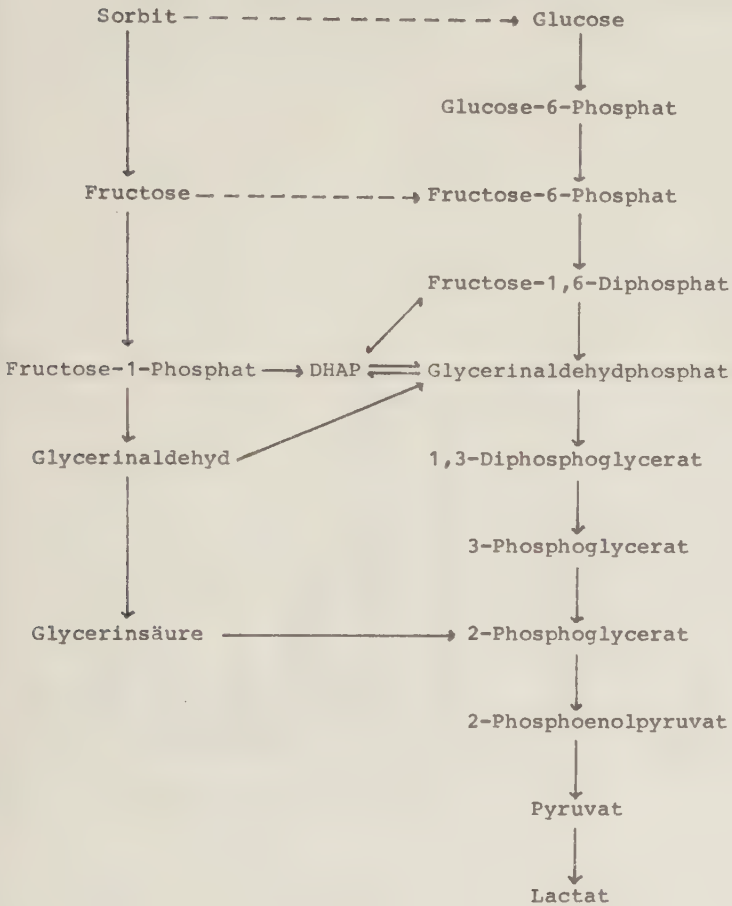


Abb. 2 Mittelwerte und Standardabweichungen des
Fructoseplasmaspiegels

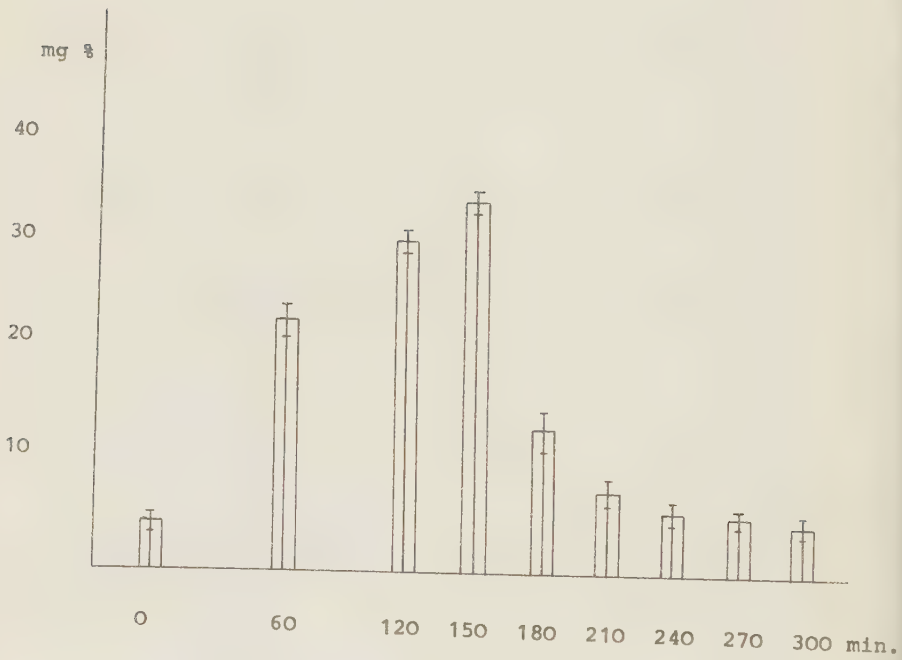
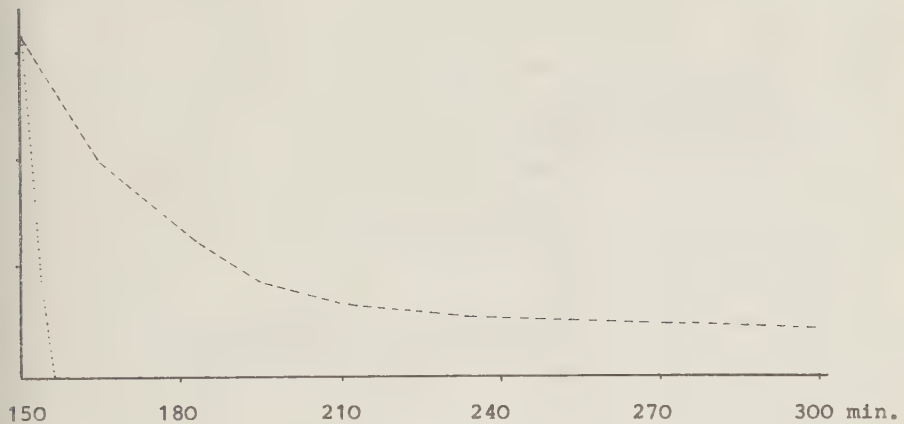


Abb. 3 Theoretischer- und tatsächlicher Abfall der Fructose-
konzentration im Plasma nach Ende der Infusion

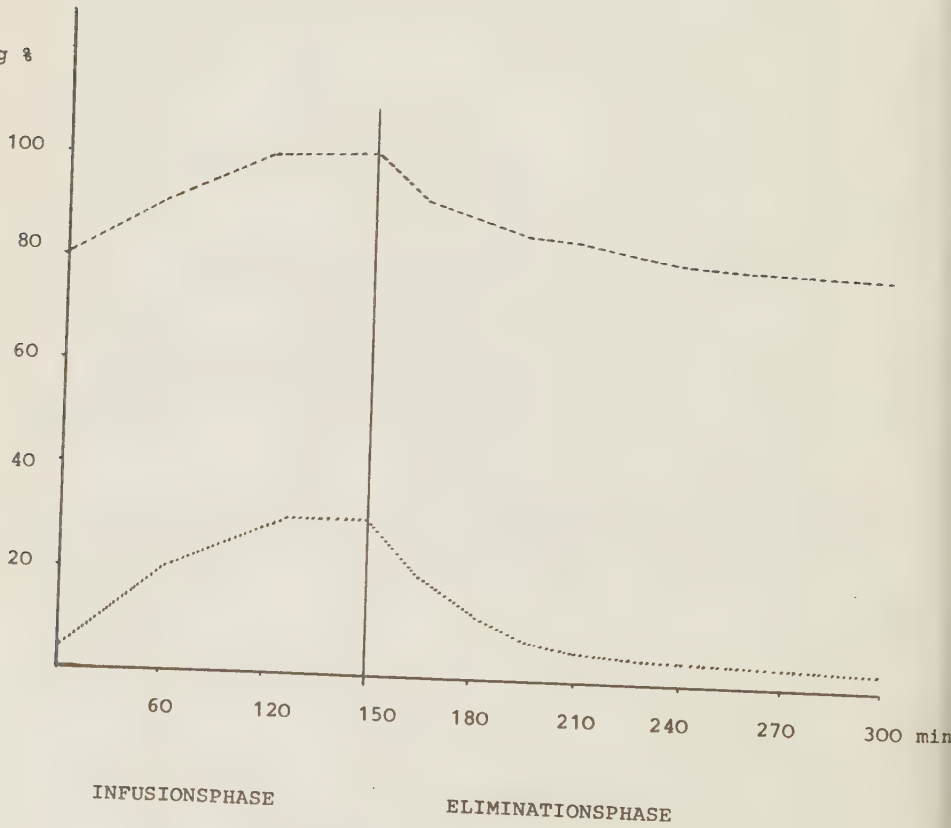


..... = theoretischer Abfall

----- = experimenteller Abfall

Abb. 4 Glucose- und Fructosekonzentration im Plasma

---- = Glucosekonzentration
.... = Fructosekonzentration



7.O. FORMELANHANG

Gleichungen zur Berechnung der Größe des Lösungsraumes
nach Müller.

Totale Clearance :

$$T_c = \frac{m}{C_{GL}}$$

T_c = totale Clearance (ml/min x kg)

m = Infusionsgeschwindigkeit
(mg/min x kg)

C_{GL} = Plasmaspiegel im Gleichgewicht (mg %)

Eliminationskonstante nach Müller

$$k' = \frac{T_c}{V_{PL}}$$

k' = Müllersche Eliminationskonstante (min^{-1})

V_{PL} = Plasmavolumen

Rückstrom :

$$g = T_c \times FE_{\text{ges}} \times FE$$

FE = Anzahl der planimetrischen
Flächeneinheiten

Extravasaler Verteilungsraum :

$$V_{EV} = \frac{g}{C_{GL}}$$

V_{EV} = extravasaler Verteilungs-
raum (ml/kg)

Gesamter Verteilungsraum :

$$V_{ges} = V_{EV} + V_B$$

V_{ges} = gesamter Verteilungsraum
(ml/kg)

V_B = intravasaler Verteilungs-
raum (ml/kg)

Virtueller Lösungsraum :

$$V_{virt} = V_{ges} - V_{D_2O}$$

V_{virt} = virtueller Lösungsraum
(ml/kg)

V_{D_2O} = Schwerwasser-Lösungsraum
(ml/kg)

8.O. LITERATURVERZEICHNIS

1. Ahnefeld, F.W., Heller und Jürgens
Intravenöse Ernährung
In : Lehrbuch der Anaesthesiologie, Reanimation
und Intensivtherapie
S. 899, Springerverlag 1972
2. Ahnefeld, F.W., R. Frey, H. Kreuscher
Die parenterale Ernährung chirurgischer Patienten
In : Parenterale und Sonden - Ernährung, Band 11
S. 82 - 96, Steinkopff Verlag 1963
3. Bässler, K.H.
Biochemische Grundlagen der parenteralen Therapie
und Versorgung des menschlichen Organismus mit
Kohlenhydraten
In : Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Band 31
S. 1 - 6, Springer Verlag 1968
4. Berg, G., Bickel, H. und Matzkies, F.
Bilanz- und Stoffwechselerhalten von Fructose,
Xylit und Glucose sowie deren Mischung bei Gesunden
während sechsstündiger parenteraler Ernährung
Dtsch. med. Wschr. 12 602 - 610 (1973)
5. Bickel, H., H. Bünthe, D.A. Coats, P. Misch, L. v.
Rauffer, P. Scranowitz
Die Verwertung parenteral verabreichter Kohlenhydrate
Dtsch. med. Wschr. 98 809 - 813 (1973)

6. Bode, J.Chr.
Stoffwechselstörungen durch intravenöse Gabe von
Fructose und Sorbit
Internist 14 335 - 336 (1973)
7. Buddecke, E.
Fructosestoffwechsel
In : Grundriss der Biochemie
S. 182 - 184, De Gruyter Verlag 1971
8. Cahill, G.F. jr. and O.E. Owen
Some observations on carbohydrate metabolism in man
In : Carbohydrate metabolism and its disorders, Vol. 1
S. 497 - 522
9. Dobler, H.- J.
Parenteraler Wasser-, Elektrolyt-, Säure - Basen-,
Energieausgleich
Fortschritt der Medizin 87, Nr. 26 1066 - 1069 (1969)
Nr. 27 1112 - 1114 (1969)
10. Dudrick, S., B.V. Macfadyen, C.T. van Buren, R.L.
Ruberg
Parenterale hyperalimentation
Ann. Surg. 176 S. 259 (1972)
11. Felber, J.- P., A.E. Renold and G.R. Zahnd
The comparative metabolism of glucose, fructose,
galactose and sorbitol in normal subjects and in
discase states
Med. Probl. Pädiat. 4 S. 467 (1959)

12. Fischer, F., H. Dietz, M. Halmágyi
Klinische Erfahrungen mit dem Vena Cava Katheter
In : Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Band 13
S. 163 - 167, Springer Verlag 1966
13. Förster, H.
Grundlagen für die Verwendung der drei Zuckeraustauschstoffe Fructose, Sorbit und Xylit
Medizin und Ernährung 17 - 16 (1972)
14. Förster, H.
Sind bei Infusionen von Zuckeraustauschstoffen echte Nebenwirkungen zu erwarten
Dtsch. med. Wschr. 98 839 - 844 (1973)
15. Frösch, E.R. and J.L. Ginsberg
Fructose metabolism of adipose tissue. Comparison of fructose and glucose metabolism in epididymal adipose tissue of normal rats
J. biol. Chem. 237 3317 (1962)
16. Frösch, E.R.
Übersicht über den Haushalt der Betriebsstoffe mit besonderer Berücksichtigung des Stoffwechsels von Glucose, Fructose, Sorbit und Xylit und deren therapeutische Verwendbarkeit
Internat. Z. f. Vitamine u. Ernährungsforschung, 12 73 - 86 (1972)

17. Geser, C.A.

Klinische parenterale Anwendung insulinunabhängig
verwertbarer Substrate des Kohlenhydratstoff-
wechsels

In : Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Band 31
S. 30 Springer-Verlag 1968

18. Halmágyi, M.

Intravenöse Ernährung

In : Lehrbuch der Anaesthesiologie, Reanimation und
Intensivtherapie

S. 897 - 901 Springer Verlag 1972

19. Heuckenkamp, P.U., N. Zöllner

Vergleich der Verwertung von Fructose und Glucose
beim Menschen bei langdauernder parenteraler Zufuhr
Klin. Wschr. 45 848 - 849 (1967)

20. Keller, U. und E.R. Frösch

Vergleichende Untersuchungen über den Stoffwechsel
von Xylit, Sorbit und Fructose beim Menschen
Schweiz. med. Wschr. 102 1017 - 1022 (1972)

21. Leuthardt, F. und K. Stuhlfauth

Biochemische, physiologische und klinische Probleme
des Fructosestoffwechsels

In : Medizinische Grundlagenforschung, Band III
S. 417 - 488 Thieme Verlag 1960

22. Miller, M., J.W. Craig, R.W. Drucker and H. Woodward
The metabolism of fructose in man
J. Biol. (Yale) 29 335 (1956)
23. Müller, F.
Zur Kinetik der Elimination aus dem Blut
Acta. biol. med. germ. Band 10 10 - 26 (1963)
24. Schmidt, F.H.
Die enzymatische Bestimmung von Glucose und Fructose
nebeneinander
Klin. Wschr. 39 1244 (1961)
25. Strack, E., H. Reinhold und F. Müller
Blutspiegel und Ausscheidung von Fructose bei intra-
venöser Dauerinfusion
Z. ges. exp. Med. 135 431 (1962)
26. Strauss und Hiller
Über den Einfluß der Fructose auf den Blutglucose-
spiegel des Diabetikers
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 228 (1951)
27. Wallenfels, K.
Über das Vorkommen von freier Fructose im mensch-
lichen Blut
Naturwissenschaften 38 238 (1951)

28. Weinstein, J.J., J.H. Roe
The utilization of fructose by human subjects and
animals
J. Lab. clin. Med. 46 S. 39 (1952)
29. Wenzel, M.
Kohlenhydrate in der parenteralen Ernährung
Dtsch. med. Journal 6 339 - 347 (1970)
30. Woods, H.F. et al
The cause of hepatic accumulation of fructose-1-
phosphat on fructose loading
Biochem. J. 119 501 - 510 (1970)
31. Zöllner, N., U. Berhenke, P.U. Heuckenkamp
Vergleich der Verwertung von Fructose und Glucose
beim Menschen bei langdauernder parenteraler Zu-
fuhr
Klin. Wschr. 16 848 - 849 (1967)
32. Zöllner, N., P.U. Heuckenkamp und W. Nechwatal
Über die Verwertung und renale Ausscheidung von
Fructose während ihrer langdauernden intravenöser
Zufuhr
Klin. Wschr. 24 1300 - 1308 (1968)

ÜBERSICHT

1.0.	Einleitung und Fragestellung	1
2.0.	Versuchsbedingungen	4
2.1.	Untersuchungsgut	4
2.2.	Untersuchungsbedingungen	4
2.3.	Versuchsablauf	5
2.4.	Untersuchungsgrößen- und Methoden	6
2.5.	Probengewinnung- und Behandlung	7
2.6.	Statistische Berechnungen	10
3.0.	Ergebnisse	11
3.1.	Fructoseplasmakonzentration	11
3.2.	Verteilungsraum für Fructose	12
3.3.	Renale Ausscheidung	14
3.4.	Fructoseumsatz	15
4.0.	Diskussion	16
5.0.	Zusammenfassung	23
6.0.	Tabellen und Abbildungen	25
7.0.	Formelanhang	37
8.0.	Literaturverzeichnis	39

LEBENS LAUF

Ich wurde am 12. Juni 1947 als zweites Kind des Wirtschaftsjuristen Hans-Georg Lewanzik und seiner Ehefrau Ilse, geb. Thureau in Erlangen geboren.

Von 1954 - 1958 besuchte ich die Volksschule in Stuttgart, anschließend von 1958 - 1964 das Helene-Lange-Gymnasium in Wiesbaden und von 1964 - 1968 das Frauenlob-Gymnasium in Mainz. Dort bestand ich mein Abitur auf dem mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig.

Ab dem Wintersemester 1968 bin ich an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz immatrikuliert. Die ersten beiden Semester studierte ich Biologie, im Anschluß daran Zahnmedizin. Im Sommersemester 1970 legte ich mein Vorphysikum und im Wintersemester 1971/72 das Physikum ab. Mein Staatsexamen beabsichtige ich im Wintersemester 1974 abzulegen.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. M. Halmágyi für die freundliche Überlassung des Themas und seine wertvollen Anregungen meinen herzlichen Dank aussprechen.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. K. H. Bässler für die Übernahme des Korreferates, sowie Herrn Prof. Dr. J. Berger für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Meßergebnisse.

